

TRICYCLIC TRIAZOLO DERIVATIVE

PUB. NO.: 06-135965 [JP 6135965 A]
PUBLISHED: May 17, 1994 (19940517)
INVENTOR(s): MAKINO TETSUYA
KATO TETSUYA
MATSUMOTO OSAMU
APPLICANT(s): TORAY IND INC [000315] (A Japanese Company or Corporation),
JP (Japan)
APPL. NO.: 04-282899 [JP 92282899]
FILED: October 21, 1992 (19921021)
INTL CLASS: [5] C07D-487/04; A61K-031/495; A61K-031/495; A61K-031/495;
A61K-031/495; A61K-031/495; A61K-031/495; A61K-031/495
JAPIO CLASS: 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 14.4 (ORGANIC
CHEMISTRY -- Medicine)
JOURNAL: Section: C, Section No. 1239, Vol. 18, No. 443, Pg. 19,
August 18, 1994 (19940818)

ABSTRACT

PURPOSE: To provide a new compound exhibiting anti-PAF action and antihistaminic action and useful as an agent for the prevention and treatment of inflammatory and allergic diseases, thrombosis, cerebral apoplexy, myocardial infarction, hyperendothermia, etc.

CONSTITUTION: The compound of formula I {R is H, lower alkyl or (substituted) aryl; R(sup 2) and R(sup 3) are H, lower alkyl, lower alkoxy or halogen; R(sup 4) and R(sup 5) are H or lower alkyl; A is 1-5C alkylene which may contain hetero-atom; Q is group of formula II or III ((m) is 0-2; (n) is 1-3; dotted line is single or double bond; Y is N or C; Z is C(B)Ar(sup 1)Ar(sup 2) (B is H, OH or lower alkoxy; Ar(sup 1) and Ar(sup 2) are H or aryl), etc.)}, e.g. 4,5-dihydro-1-methyl-5-(3-(3-(diphenylmethoxy)-8-azabicyclo(3,2,1)octan-8-yl)propyl) (1,2,4)triazolo(4,3-a)quinoxaline. The compound of formula I can be produced by using a compound of formula IV as a starting raw material.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-135965

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 5 月 17 日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 5	7019-4C		
// A 6 1 K 31/495	ABE	9360-4C		
	ABF			
	ABS			
	ACB			

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-282899

(22) 出願日 平成 4 年 (1992) 10 月 21 日

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号

(72) 発明者 牧野 哲也

神奈川県鎌倉市手広 1111 番地 東レ株式会社基礎研究所内

(72) 発明者 加藤 徹哉

神奈川県鎌倉市手広 1111 番地 東レ株式会社基礎研究所内

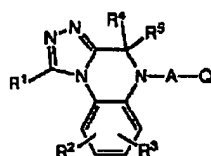
(72) 発明者 松本 修

神奈川県鎌倉市手広 1111 番地 東レ株式会社基礎研究所内

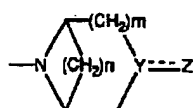
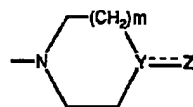
(54) 【発明の名称】 3 環性トリアゾロ誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】



〔式中、 R^1 は H、低級アルキル、(置換) アリール、 R^2 、 R^3 は H、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲン、 R^4 、 R^5 は H、低級アルキルを表し、A は C 1 ~ 5 飽和、もしくは不飽和の直鎖あるいは分枝のアルキレン (ヘテロ原子を含んでも良い)、Q は



(m は 0 ~ 2、 n は 1 ~ 3、 \cdots は単結合もしくは二重結合、Y は N 又は C、Z は C (B) Ar^1 Ar^2 など (B は H、OH、低級アルコキシ、 Ar^1 、 Ar^2 は H、(置換) アリールを表す)) を示す] で表される 3 環性トリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【効果】 上記化合物は抗 PAF 作用、抗ヒスタミン作用を示し、炎症性、アレルギー性疾患、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、高エンドセリン症等の予防、治療剤として有用である。

1

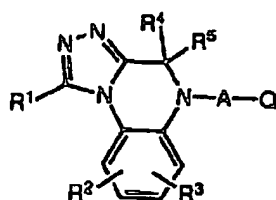
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

* 【化1】

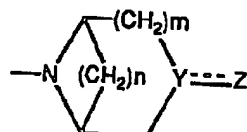
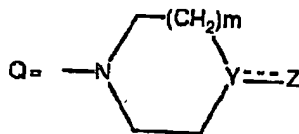
*



(I)

【式中、R¹ は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールを表し、R²、R³ はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲンを表し、R⁴、R⁵ はそれぞれ水素、低級アルキルを表し、Aは炭素数1~5の飽和、もしくは不飽和の直鎖あるいは分枝のアルキレン（ただし、ヘテロ原子を含んでも良い）を表し、Qは下図に示す置換基を表し、

【化2】



(Qにおいてmは0~2を表し、nは1~3を表し、---は単結合もしくは二重結合を表し、YはN又はCを表し、ZはC(B)Ar¹Ar²(Bは水素、ヒドロキシ、もしくは低級アルコキシを、Ar¹、Ar²はそれぞれ、水素、置換もしくは非置換のアリールを表す)、CAr¹Ar²(Ar¹、Ar²は上記に同じ)、O-CHAr¹Ar²(Ar¹、Ar²は上記に同じ))を表す]で表される新規3環性トリアゾロ誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はPAF（血小板活性化因子；以下PAFという）の作用に対し強力に拮抗し、抗ヒスタミン作用を併せ持つ、炎症剤、抗アレルギー剤として有用な新規3環性トリアゾロ誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】血小板活性化因子（PAF-Platelet Activating Factor-以下、PAFと称する）は、近年著しく注目されており、最近では種々の疾病との関連性が明らかになりつつある。即ち、PAFは炎症、アレルギー性疾患、アナフィラキシーショック、肺血症性ショック、DIC、エンドトキシンショック、心筋系の病変、喘息、肺浮腫、消化管潰瘍、腎炎、肝炎及び臓器移植時

の拒絶反応などに関与していることが推定されている。

【現代化学増刊17、血小板活性化因子-生化学・生理・病理-、和久敬蔵・井上圭三編、東京化学同人1989参照】。従って、PAFの作用に拮抗する化合物は、前記の疾患、又はPAFに拮抗することが望ましい他の疾患に対して治療効果を有するものと期待される。

【0003】実際、PAF拮抗剤の投与により炎症反応モデルである、マウスのアルゼス反応が抑制されたことから、炎症反応においてPAFが関与していることが示された(Jpn. J. Pharmacol., 46, 55P(1988))

一方、PAFの関与する疾患のうちアレルギー性疾患においては、PAF以外にもヒスタミン、ロイコトリエンなどのケミカルメディエーターが抗原抗体反応の結果、種々の細胞から放出されることが知られている。従ってPAF拮抗作用と抗ヒスタミン作用を併せ持つ化合物はPAF拮抗剤単独、抗ヒスタミン剤単独よりもさらに有効な抗アレルギー作用を有することが期待できる。

【0004】現在のところ、抗PAF剤として知られているものとして、チエノトリアゾロー1, 4-ジアゼピン系化合物が挙げられる。(特開昭61-176591号、特開平2-256681号、特開平2-256682号)

又、抗ヒスタミン作用とPAF拮抗作用を併せ持つ化合物としては、ベンゾシクロヘプタピリジン系化合物が知られているのみである。(EP 270818号)

一方、4,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン化合物は文献的には知られておらず、当然のことながらその薬理作用に関する記述は全くない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】新規かつ有用な抗PAF剤は、広範囲な疾患に対し予防及び治療効果を有すると期待され求められている。さらに抗PAF作用に加えて、抗ヒスタミン作用を併せ持つ抗アレルギー薬は、アレルギー性、炎症性疾患の予防及び治療のため期待され、求められている。

【0006】本発明はPAF拮抗作用を有し、抗ヒスタミン作用を併せ持ち、炎症剤、抗アレルギー剤、抗PAF剤として有用な新規3環性トリアゾロ誘導体およびその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

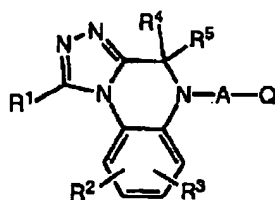
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は式(I)

【化3】

3

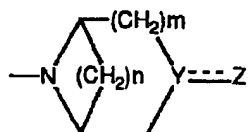
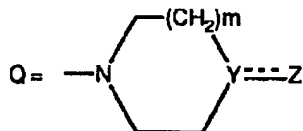
4



(I)

〔式中、 R^1 は水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^2 、 R^3 はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲンを表し、 R^4 、 R^5 はそれぞれ水素、低級アルキルを表し、 A は炭素数 10 1~5の飽和、もしくは不飽和の直鎖あるいは分枝のアルキレン（ただし、ヘテロ原子を含んでも良い）を表す。Qは下図に示す置換基を表し、

〔化4〕



(Qにおいてmは0~2を表し、nは1~3を表し、...は単結合もしくは二重結合を表し、YはN又はCを表す)
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$



Zの定義において $A r^1$ 、 $A r^2$ で表されるアリールおよび R^1 の定義におけるアリールとはフェニル、ナフチルなどの炭素数6~10のアリールを表し、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリミジル、2-チエニル、2-フリルなどの芳香族複素環も包含する。上記定義中の各基における置換基とは、同一または異なって置換数1~3の芳香環への置換基を意味し、炭素数1~6のアルキル、炭素数1~6のアルコキシ、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アルキルアミノ、ニトロから選ばれる基を意味する。従って、置換アリールとは4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、5-メチル-2-チエニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニルなどを意味する。

〔0010〕式(I)で表される化合物の薬理的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、パラトルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどのアミノ酸付加塩 50

*し、ZはC(B) $A r^1$ $A r^2$ (Bは水素、ヒドロキシ、もしくは低級アルコキシを、 $A r^1$ 、 $A r^2$ はそれぞれ、水素、置換もしくは非置換のアリールを表す)、 $C A r^1 A r^2$ ($A r^1$ 、 $A r^2$ は上記に同じ)、 $O-CH A r^1 A r^2$ ($A r^1$ 、 $A r^2$ は上記に同じ)を表す]で表される新規3環性トリアゾロ誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

〔0008〕上記各記号の定義中、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を、低級アルキルおよび低級アルコキシにおけるアルキル部分は、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチルなどを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル、エチルを挙げることができる。Aの定義において炭素数1~5の直鎖もしくは分岐状の飽和、あるいは不飽和アルキレンとは例えばメチレン、エチレン、プロピレン、あるいは次に示す構造を表す。

〔0009〕

〔化5〕



が挙げられる。

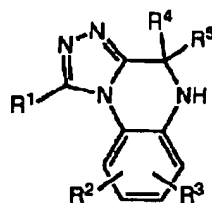
〔0011〕本発明化合物が1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び、個々の光学異性体が存在し得るが、本発明はそれら全てを包含する。

〔0012〕以下、式(I)で表される化合物の製造法を説明する。しかし、各化合物の製造法はそれらに限定されるものではなく、又、各種製造法において、反応条件は以下に記載したものから適宜選択される。

〔0013〕本発明の式(I)で表される化合物は式(II)で表される化合物を、原料として以下の方法によって合成することができる。

〔0014〕すなわち、式(II)

〔化6〕



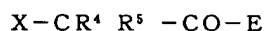
(II)

5

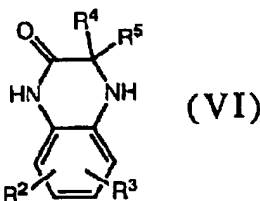
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同義である)で表される化合物に、式 (I I I)
【化7】



(式中、Xはハロゲンを表し、A、Qは前記と同義である)で表される化合物を反応させることにより式 (I) で表される化合物を製造することができる。反応は、反応に不活性な溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど) 中、無機塩基 (水素化ナトリウム、水素化カルシウム、
10 ナトリウムアミド、水酸化カリウム、 t -ブトキシカルウムなど) 又は有機塩基 (ピリジン、トリエチルアミンなど) の存在下、0℃から用いた溶媒の還流温度で、5 *



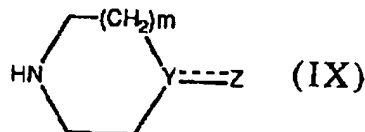
(式中、Eは、ハロゲン、ヒドロキシ、あるいは低級アルコキシを表し、Xはハロゲンを表し、 R^4 、 R^5 は前記と同義である)で表される化合物と反応させることにより式 (V I)
【化9】



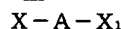
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同義である)で表される化合物を得ることができる。反応は、不活性な溶媒 (テトラヒドロフラン、エタノール、2-ブタノン、ベンゼン、トルエンなど) 中、0℃から用いた溶媒の還流温度で、5分から24時間で進行する。式 (V I)
10 I) で表される化合物を、五硫化リン、Lawesson※



(式中、 R^1 は前記と同義である)で表される化合物を、反応に不活性な溶媒 (キシレン、 n -ブタノール、 n -ヘキサノール、アセトニトリル、シクロヘキサノールなど) 中、50℃から用いた溶媒の沸点で30分から6時間で反応させることにより式 (I I) で表される化合物★



(式中、m、n、Y、Z、...は前記と同義である)で表★



(式中X、 X_1 は同一もしくは異なってハロゲンを表し、Aは前記と同義である)を、反応に不活性な溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-ブタノン、エタノール、 n -ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど、またはその混合溶媒) 中、0℃~150℃で10分から1週間で行うことがで
50

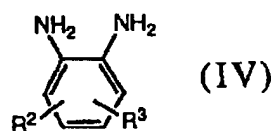
6

*分から5時間で進行する。

【0015】次に、上記反応で原料として用いた化合物の製造法について述べる。

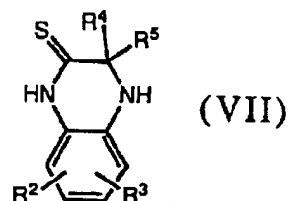
【0016】式 (I I) で表される化合物は以下の反応工程によって製造することができる。

【0017】すなわち、式 (I V)
【化8】



(式中、 R^2 、 R^3 は前記と同義である)で表される化合物を、式 (V)
(V)

※n試薬 (登録商標) などの硫化剤を反応させることにより式 (V I I)
【化10】



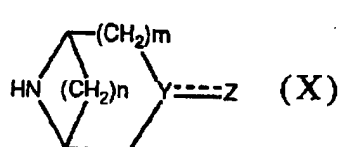
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同義である)で表される化合物を得ることができる。反応は、通常反応に不活性な溶媒 (ピリジン、アセトニトリル、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライムなど) 中、30~100℃で1分から5時間で進行する。

【0018】式 (V I I) で表される化合物に式 (V I I)
I I)



★を得ることができる。

【0019】式 (I I I) で表される化合物は、式 (I X) あるいは式 (X)
【化11】



☆される化合物と式 (X I)
(X I)

きる。また、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化カルシウム、酢酸カリウムなどの無機塩基を触媒として添加することが好ましい。

【0020】このようにして得られた式 (I) で表される化合物は再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体

公知の方法により、反応混合物から分離・精製することができる。式(1)で表される化合物は常法により無機酸、有機酸又はアミノ酸と処理することにより、前記した薬理学的に許容される塩にすることができる。

【0021】本発明化合物中、不斉炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な化合物を出発物質を使用することによっても製造することができる。ジアステレオ異性体が存在する場合には、個々のジアステレオ異性体は分別再結晶又はクロマトグラフィーによって精製できる。

【0022】式(1)で表される化合物およびその中間体の製造法において、反応に用いる化合物は反応に支障のない限り、例えば塩酸塩、硫酸塩などの無機酸塩、例えば酒石酸塩、フマル酸塩などの有機酸塩などの塩の形で用いられてもよい。

【0023】本発明の式(1)で表される化合物またはその塩は抗PAF作用、抗ヒスタミン作用を示し、炎症性、アレルギー性疾患(気管支喘息、乾癬など)、PAFに起因する疾患(例えば、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、血栓性静脈炎、腎炎、糖尿病性腎症、エンドトキシンショック、エンドトキシンにより生ずる血管内血液凝固症候群、アナフィラキシーショック、出血性ショックなどの循環障害疾患、胃潰瘍などの消化器疾患、肺炎、臓器移植時のPAF産生量増加に伴う拒絶反応、臓器手術時の臓器不全など)、PAF拮抗剤が有効な疾患(高エンドセリン症など)の予防、治療剤として有用である。

【0024】式(1)で表される化合物およびその酸付加塩は、そのまま粉末剤として、または適当な剤形の医薬組成物として哺乳動物に対して経口的または非経口的に投与することができる。

【0025】経口投与のための剤形としては、具体的には錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる剤形は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤を含有するものである。例えば錠剤用の担体、賦形剤としては乳糖、澱粉、ショ糖、ステアリン酸マグネシウムなどが挙げられる。

【0026】非経口投与のための剤形としては、例えば、軟膏剤、注射剤、湿布剤、塗布剤、吸入剤、坐剤、経皮吸入剤などが挙げられる。注射剤は自体公知の方法、例えば、式(1)で表される化合物またはその塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水溶液としては生理食塩水、ブドウ糖溶液が挙げられ、油性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、それぞれ溶解補助剤を併用してもよい。腸内投与に用いられる坐剤は自体公知の方法、例えば式(1)で表される化合物またはその塩を通常の坐薬用基剤に混合し、成型

することによって調製される。

【0027】式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度によっても異なるが、通常成人1日当たり0.1~1000mgを、好ましくは1~200mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0028】なお、上記各剤形は式(1)で表される化合物もしくはその塩との配合により好ましくない相互作用を生じない限り、他の治療のための有効成分を含有してもよい。例えば、ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン拮抗剤、気管支拡張剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン拮抗剤、ヒスタミン遊離抑制剤、セロトニン拮抗剤、アデノシン受容体拮抗剤、アドレナリンβ受容体拮抗剤、免疫抑制剤、免疫調節剤などが挙げられる。

【0029】下記に本発明化合物を用いた錠剤の組成例を示す。

【0030】製剤例 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

【0031】

実施例9の化合物	20mg
乳糖	80mg
トウモロコシ澱粉	30mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

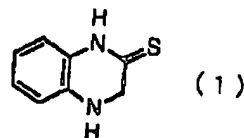
【0032】

【実施例】以下に実施例を挙げてこの発明の効果を具体的に説明するが、本発明はこの実施例によって限定されるものではない。

【0033】実施例1

1,2-ジヒドロキノキサリン-3(4H)-チオン

【化12】



1,2-ジヒドロ-3-ヒドロキシキノキサリン52g, 5硫黄リン47g および炭酸水素ナトリウム59g にジグリム280ml を加え、60℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水500ml を加え、結晶を濾過、洗浄し、題記化合物を黄緑色の結晶として47g 得た。ベンゼンから再結晶し、題記化合物を得た。

【0034】mp:120~123℃

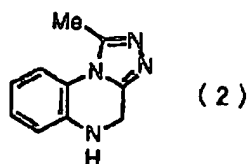
IR(KBr)cm⁻¹:3250, 3180, 3100, 2970, 1562, 1510, 1307
¹HNMR(CDC13) δ:9.75(1H, brs), 7.12-6.64(4H, m), 4.33(2H, s)

【0035】実施例2

4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キ

9

ノキサリン
【化13】



実施例1の化合物62g, アセトヒドラジド56g にn-ブタノール750ml を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去し、イソプロパノールから再結晶し、題記化合物を淡褐色針状結晶として49g 得た。

【0036】 mp:173~174 °C

IR(KBr)cm⁻¹: 3230, 1562, 1510, 1499, 1431

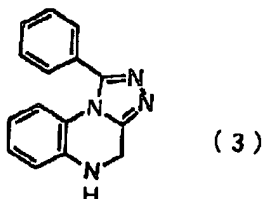
¹H NMR(CDC13) δ: 7.50-6.82(4H, m), 4.58(2H, d, J=1.8), 4.18(1H, brs), 2.78(3H, s)

MS:186(M⁺)

【0037】 実施例3

4,5-ジヒドロ-1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン

【化14】



アセトヒドラジドの代わりにベンゾイルヒドラジンを用いる以外は、実施例1と同様にして、題記化合物を淡褐色針状結晶として得た。

【0038】 mp:136~141 °C

IR(KBr)cm⁻¹: 1618, 1510, 1468, 1423, 756, 704

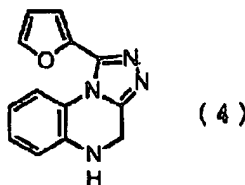
¹H NMR(CDC13) δ: 7.7-7.4(5H, m), 7.2-6.5(4H, m), 4.65(2H, s), 4.2-4.0(1H, brs)

MS:248(M⁺)

【0039】 実施例4

4,5-ジヒドロ-1-(2-フリル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン

【化15】



アセトヒドラジドの代わりに2-フランカルボン酸ヒドラジドを用いる以外は、実施例1と同様にして、題記化合物を淡褐色針状結晶として得た。

【0040】 mp:161~162 °C

IR(KBr)cm⁻¹: 1613, 1508, 1460, 1427, 1321, 1288, 1168, 50

10

745

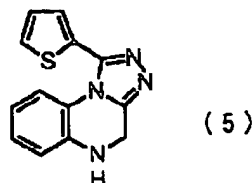
¹H NMR(CDC13) δ: 7.64(1H, dd, J=2, 1), 7.3-6.6(6H, m), 4.66(2H, d, J=2), 4.13(1H, brs)

MS:238(M⁺)

【0041】 実施例5

4,5-ジヒドロ-1-(2-チエニル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン

【化16】



アセトヒドラジドの代わりに2-チオフェンカルボン酸ヒドラジドを用いる以外は、実施例1と同様にして、題記化合物を淡褐色針状結晶として得た。

【0042】 mp:198~199 °C

IR(KBr)cm⁻¹: 1618, 1506, 1437, 1319, 1284, 746, 708

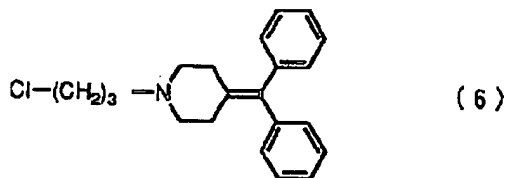
¹H NMR(CDC13) δ: 7.57(1H, dd, J=5, 1), 7.38(1H, dd, J=4, 1), 7.3-6.6(5H, m), 4.64(2H, d, J=2), 4.14(1H, brs)

MS:254(M⁺)

【0043】 実施例6

1-(3-クロロプロピル)-4-(ジフェニルメチレン) ピペリジン

【化17】



30

4-(ジフェニルメチレン) ピペリジン4.03g、1-ブロモ-3-クロロプロパン6.37g にトルエン20ml、25% 水酸化ナトリウム10ml、硫酸水素テトラブチルアンモニウム0.27g を加え室温で10時間攪拌した。酢酸エチルを加え抽出後、水洗、乾燥した。溶媒留去後、シクロヘキサンより再結晶し題記化合物を無色結晶として3.67g 得た。

【0044】 mp:73 ~73.5 °C

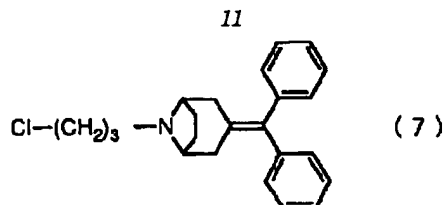
¹H NMR(CDC13) δ: 7.3-7.0(10H, m), 3.60(2H, t, J=7), 2.6-2.4(6H, m), 2.4-2.3(4H, m), 1.96(2H, quint, J=7)

【0045】 以下実施例7~8は実施例6と同様の操作を行い題記化合物を得た。

実施例7

8-(3-クロロプロピル)-3-(ジフェニルメチレン)-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン

【化18】



淡褐色油状物

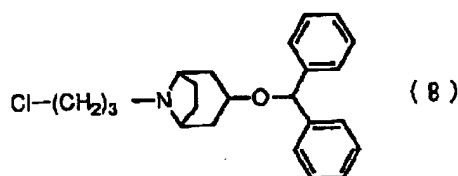
IR(neat)cm⁻¹: 2940, 1493, 1441, 760, 708

¹H NMR(CDC13) δ: 7.5-7.0(10H, m), 3.66(2H, t, J=6), 3.20(2H, m), 2.58(2H, t, J=7), 2.4-2.0(4H, m), 2.2-1.6(6H, m)

【0046】実施例8

8-(3-クロロプロピル)-3-(ジフェニルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

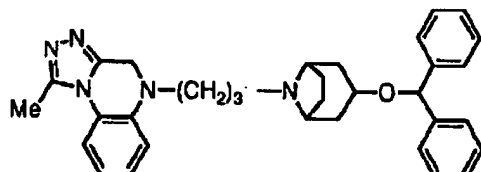
【化19】



実施例2の化合物1.28g、実施例7の化合物2.43gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、-20℃に冷却した。t-BuOKのジメチルホルムアミド溶液(1M)8mlを滴下後、室温で3時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒除去、カラムクロマトグラフィーで精製し題記化合物を淡黄色アモルファスとして1.64g得た。

【0048】IR(KBr)cm⁻¹: 2944, 1560, 1502, 1475, 1431, 756, 704

¹H NMR(CDC13) δ: 7.45(1H, dd, J=6.4, 1.5), 7.32-7.25(3H, m), 7.24-7.10(8H, m), 7.03(1H, dd, J=6.8, 1.5), 6.89(1H, t, J=6.8), 4.45(2H, s), 3.48(2H, t, J=6.8), 3.22(2H, b※



淡黄色アモルファス

IR(KBr)cm⁻¹: 2938, 1557, 1504, 1431, 1052, 745, 702

¹H NMR(CDC13) δ: 7.44(1H, dd, J=6.8, 1.5), 7.36-7.17(1H, m), 7.00(1H, dd, J=7.3, 1.0), 6.88(1H, td, J=7.8, 1.0), 5.41(1H, s), 4.43(2H, s), 3.61(1H, br), 3.43(2H, t, J=7.3), 3.17(1H, br), 2.77(3H, s), 2.41(2H, br), 2.17(2H, br), 2.00-1.70(10H, m)

MS: 519(M⁺)

*無色油状物

IR(neat)cm⁻¹: 2942, 1060, 743, 704

¹H NMR(CDC13) δ: 7.4-7.1(10H, m), 5.40(1H, s), 3.7-3.5(3H, m), 3.14(2H, m), 2.47(2H, t, J=7), 2.2-1.7(10H, m)

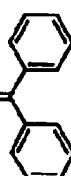
【0047】実施例9

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[3-(ジフェニルメチレン)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン

【化20】

10

*



※r), 2.77(3H, s), 2.55-2.40(4H, m), 2.30-2.23(2H, m), 1.92-1.75(6H, m),

MS: 501(M⁺)

元素分析: C₃₃H₃₅N₅として

計算値: C, 79.01; H, 7.03; N, 13.96

実測値: C, 78.87; H, 6.99; N, 13.85

【0049】以下実施例10~13は実施例9と同様の操作を行い題記化合物を得た。

実施例10

4,5-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[3-(ジフェニルメトキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン

【化21】

元素分析: C₃₃H₃₇N₅Oとして

計算値: C, 76.27; H, 7.18; N, 13.48

実測値: C, 76.21; H, 7.26; N, 13.35

【0050】実施例11

4,5-ジヒドロ-1-フェニル-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン

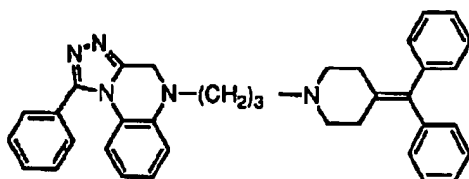
【化22】

(8)

特開平6-135965

13

14



(11)

淡黄色アモルファス

IR(KBr)cm⁻¹: 2954, 2810, 1499, 1479, 1464, 1446, 1427, 762, 700

¹H NMR(CDC13) δ: 7.7-7.4(6H, m), 7.28(4H, m), 7.2-7.1(7H, m), 6.98(1H, d, J=8.4), 6.90(1H, td, J=7.9, 1.0), 4.49(2H, s), 3.44(2H, t, J=7.3), 2.55(4H, brs), 2.44(6H, m), 1.86(2H, quint, J=7.0)

MS: 537(M⁺)* 元素分析: C₃₆H₃₅N₅ として

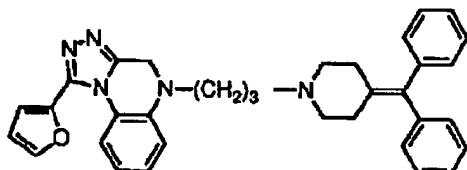
計算値: C, 80.41; H, 6.56; N, 13.02

実測値: C, 80.24; H, 6.68; N, 12.96

【0051】 実施例 12

4,5-ジヒドロ-1-(2-フリル)-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン

【化23】



(12)

淡黄色アモルファス

IR(KBr)cm⁻¹: 2954, 2808, 1499, 1479, 1444, 1424, 748, 702

¹H NMR(CDC13) δ: 7.64(1H, dd, J=2.0, 1.1), 7.4-6.9(14H, m), 6.80(1H, dd, J=8.4, 1.2), 6.62(1H, dd, J=1.8, 1.5), 4.50(2H, s), 3.43(2H, t, J=7.3), 2.53(4H, brs), 2.44(6H, m), 1.86(2H, quint, J=7.0)

MS: 527(M⁺)20※ 元素分析: C₃₄H₃₃N₅ O として

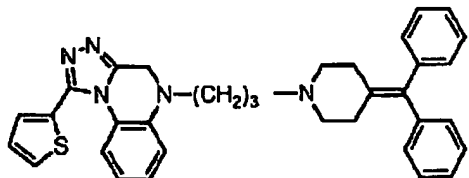
計算値: C, 77.39; H, 6.30; N, 13.27

実測値: C, 77.46; H, 6.17; N, 13.21

【0052】 実施例 13

4,5-ジヒドロ-1-(2-チエニル)-5-[3-[4-(ジフェニルメチレン)ピペリジン-1-イル]プロピル][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン

※ 【化24】



(13)

淡黄色アモルファス

IR(KBr)cm⁻¹: 2952, 2810, 1499, 1468, 1435, 750, 704

¹H NMR(CDC13) δ: 7.56(1H, dd, J=5.1, 1.1), 7.37(1H, dd, J=6.3, 1.1), 7.3-7.1(13H, m), 6.98(1H, d, J=8.4), 6.90(1H, td, J=7.9, 1.0), 4.48(2H, s), 3.43(2H, t, J=7.3), 2.55(4H, brs), 2.41(6H, m), 1.90(2H, quint, J=7.0)

MS: 543(M⁺)元素分析: C₃₄H₃₃N₅ S として

計算値: C, 75.11; H, 6.12; N, 12.88; S, 5.90

実測値: C, 75.06; H, 5.97; N, 12.95; S, 6.18

【0053】

【発明の効果】本発明の式(I)で表される3環性トリ

アゾロ誘導体またはその塩は抗PAF作用、抗ヒスタミン作用を示し、炎症性、アレルギー性疾患(気管支喘息、乾癬など)、PAFに起因する疾患(例えば、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、血栓性静脈炎、腎炎、糖尿病性腎症、エンドトキシンショック、エンドトキシンにより生ずる血管内血液凝固症候群、アナフィラキシーショック、出血性ショックなどの循環障害疾患、胃潰瘍などの消化器疾患、肺炎、臓器移植時のPAF産生量増加に伴う拒絶反応、臓器手術時の臓器不全など)、PAF拮抗剤が有効な疾患(高エンドセリン症など)の予防、治療剤として有効に用いられる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
A 6 1 K 31/495

識別記号
A C D
A C L
A E M

庁内整理番号

F I

技術表示箇所